



ARTÍCULO DE REVISIÓN
La biología del envejecimiento

ARTÍCULO DE REVISIÓN

BIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO: TEORÍAS

Rocío Salceda Sacanelles* (1)

(1) Departamento de Neurodesarrollo y Fisiología, División de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. de México, México
Facultad de Ciencias, UNAM, Seminario Universitario de Envejecimiento y Vejez, UNAM.

*Autor de correspondencia correo E: rsalceda@ifc.unam.mx

RESUMEN

El envejecimiento es un proceso natural por el que atraviesan todos los seres vivos, incluyendo al hombre. Diferentes teorías respecto a cómo y porqué envejecemos han sido formuladas. La mayoría de las teorías llamadas clásicas postulan la acumulación de mutaciones y daño con la edad de los individuos. Las teorías del envejecimiento programado proponen la existencia de un programa genético que lleva a la alteración de las capacidades celulares. Las teorías más recientes proponen que el envejecimiento es el resultado de un programa con mecanismos semejantes al del desarrollo embrionario.

PALABRAS CLAVE

envejecimiento,
teoría evolutiva,
teoría del soma desecharable,
teoría programática

ABSTRACT

Ageing can be defined as an inevitable and progressive deterioration of physiological function, accompanied by an increase in vulnerability and mortality with age. Several theories of why and how we age have been proposed. The classic theories postulate damage accumulation of mutations in old age. In contrast, programmed aging theories argue that ageing results from predetermined mechanisms encoded in the genome rather than stochastic damage accumulation. More recent theories say that programmatic developmental-type mechanisms primarily cause ageing.

KEYWORDS

aging,
evolutionary theory,
disposable soma theory,
programmatic theory

Introducción

El envejecimiento es un fenómeno que ha cautivado a científicos y filósofos a través de la historia. Se considera que el envejecimiento es un proceso natural por el que atraviesan todos los seres vivos. Éste es un proceso intrínsecamente complejo que depende del tiempo y que se caracteriza por numerosos cambios progresivos e inevitables que toman lugar a diferentes niveles de la jerarquía biológica. Aunque estos cambios no son necesariamente deletéreos, se asocian a una disminución de la fertilidad e incrementan el riesgo de enfermedad y muerte (1). Sin embargo, se desconoce qué conduce al envejecimiento o qué determina la tasa de envejecimiento y la variedad en la esperanza de vida en las distintas especies.

La magnitud y progresión en que estos cambios toman lugar varía considerablemente, aún entre organismos de la misma especie (1). En el reino animal existen enormes diferencias en la longevidad: mientras la almeja gigante de Islandia vive 500 años, otros, como la efímera (de la familia de las libélulas) sobrevive menos de 48 horas. Así mismo, estudios recientes sugieren que un amplio grupo de especies no envejecen, como es el caso de la *Planaria* y la *Hydra*, y no presentan aumento en su mortalidad a lo largo del tiempo de vida (2-4).

Mientras que la longevidad se refiere al máximo número de años que pueden llegar a vivir los individuos más longevos de una especie o población, la esperanza de vida se refiere al número de años que vive el promedio de individuos de una población. La senescencia se caracteriza por el deterioro progresivo de las funciones de un organismo a lo largo del tiempo, discapacidad que lleva a la muerte del organismo (5). Por su parte, la senescencia celular se refiere a que las células pueden desarrollar una característica patogénica asociada a un fenotipo secretor que causa alteración de la homeostasis del tejido y que resulta en la pérdida de la capacidad de los mecanismos de reparación y regeneración.

La evolución está determinada por la trayectoria demográfica, la que varía ampliamente en las distintas especies. Las trayectorias de fertilidad y mortalidad de cada especie dependen del ambiente en la cual se mide. De esta forma, individuos que se encuentran protegidos, como es el caso de aquellos en zoológicos y laboratorios, presentan vidas más largas que los organismos silvestres de la misma especie que enfrentan o están sujetos a una carga mayor de depredación. Sin embargo, existe evidencia de la existencia de animales viejos en distintas poblaciones de invertebrados y vertebrados que indican que el envejecimiento no está exento de

la selección natural como ha sido históricamente asumido (6).

En el caso de la especie humana, dada la complejidad cultural y variables incluidas, la comprensión del proceso de envejecimiento y de la relación entre la esperanza de vida y la mortalidad resulta aún más desafiante. Los avances científicos han permitido incrementar la esperanza de vida lo que ha participado de manera importante en el aumento en la población del número de personas de edad avanzada (7). El aumento en la esperanza de vida frecuentemente se acompaña de una variedad de enfermedades crónicas, muchas de ellas degenerativas (8,9), que a su vez conlleva a cambios psicosociales y económicos (10). Sin embargo, ello no significa que el envejecimiento sea una enfermedad (10). Aunque el envejecimiento es el mayor factor de riesgo de una gama de enfermedades asociada a la edad, su causalidad no ha sido demostrada; de tal forma que el objetivo debe ser tener un envejecimiento tan tardío como saludable como sea posible, que permita la funcionalidad de los individuos de edades avanzadas (9,11,12).

Teorías biológicas del envejecimiento

El envejecimiento es uno de los más significativos y complejos problemas biológicos por resolver. A partir de mediados del siglo XX, múltiples teorías se han postulado con el fin de explicar por qué y cómo envejecemos sin que a la fecha exista una clara demostración de ello. Desde un punto de vista biológico, las teorías propuestas pueden resumirse de manera general en dos categorías: a) las teorías estocásticas del error o daño acumulado y b) las teorías no estocásticas, de la adaptación o programación.

Teorías del daño acumulado

Las teorías del daño acumulado son las más estudiadas y constituyen una gama de teorías que proponen que el envejecimiento es el resultado de la acumulación en el tiempo del deterioro celular (1,13-15).

En 1930 Ronald Fisher introdujo el concepto de la evolución del envejecimiento (teoría evolutiva), seguido por Medawer, Williams, Hamilton, entre otros (16,17); ellos propusieron distintas teorías para explicar cómo evolucionó el envejecimiento, así como la disparidad en la longevidad que se presenta en las diferentes especies. De acuerdo con estas teorías, en la vida silvestre, la velocidad en la mortalidad es elevada debido a las condiciones ambientales, inanición, depredación, accidentes, etc., por lo que se piensa que la fuerza de la selección natural para el auto mantenimiento declina con la edad en la mayoría de los animales. A lo anterior subyace la teoría de las mutaciones acumuladas que

propone que mutaciones deletéreas pueden acumularse pasivamente con la edad. Estas teorías postulan que la escasez de individuos viejos en la naturaleza se debe a una selección activa de genes benéficos en la vida temprana (individuos jóvenes) pero perjudiciales en la tardía (individuos viejos) o posteriormente en el tiempo (teoría pleiotrópica antagonista). Por otra parte, debido a la limitación de recursos, la mayoría de los organismos se beneficia si invierten energía en mecanismos reproductivos (teoría del soma desecharable) (18). Estas teorías clásicas de la acumulación de mutaciones, pleiotrópica antagonista o soma desecharable, son compatibles entre sí y no se excluyen, y predicen que un incremento en la mortalidad extrínseca debe seleccionar para la evolución de la esperanza de vida corta y viceversa. De acuerdo con estas teorías, el envejecimiento ocurre porque existe una edad más allá de la cual la probabilidad de sobrevivir en la vida silvestre es muy baja. Mas allá de esta edad, los procesos de conservación y mantenimiento (mecanismos de reparación) no pueden ser seleccionados durante el curso de la evolución, simplemente porque la mayoría de los animales a esta edad han muerto. En este sentido, es interesante resaltar que las aves y murciélagos presentan tiempos de vida 3 veces más largos que el promedio de los mamíferos que no vuelan, de tamaño similar; a pesar de poseer una tasa metabólica rápida y temperatura corporal elevada, presentan una asombrosa resistencia a la degeneración relacionada a la edad.

Apoyando estas ideas, una de las primeras teorías formuladas es la que postula un daño celular causado por estrés oxidante (19) que ocurre por el exceso en la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). El estrés oxidante lleva a la oxidación de diferentes componentes celulares tales como las proteínas y los ácidos nucleicos, así como al daño en la función de las mitocondrias. A su vez, el mal funcionamiento de las mitocondrias amplifica el daño oxidativo. Estas ERO juegan un papel importante en el deterioro al DNA y en procesos epigenéticos (variaciones fenotípicas causadas por factores externos que pueden activar o no, la expresión de genes) (20).

De igual manera, se propone como causa del envejecimiento a los cambios en la integridad y estabilidad genómica (21-23), que incluyen los mecanismos que mantienen la longitud de los telómeros (regiones repetidas del DNA en el extremo de los cromosomas) (24).

Igualmente, evidencia substancial asocia la formación de productos de glicación (adicción no enzi-

mática de azúcares a una proteína) (25,26); las alteraciones en la estructura de las proteínas y/o la acumulación de agregados de éstas (27-29), la alteración en los sistemas sensores de nutrientes, entre otros, como precipitantes del proceso de envejecimiento (30,31).

Asimismo, se propone como causante del envejecimiento a la disminución en el potencial regenerativo de los tejidos originado por la pérdida de células troncales; así como a las alteraciones en la comunicación intercelular, ya sea endocrina, o neuronal (32-38).

Debido a que el número de células senescentes aumenta con la edad, se asume que éstas contribuyen al envejecimiento (39); sin embargo, la senescencia no es una propiedad de todos los organismos de edad avanzada; y, por el contrario, la senescencia previene la propagación de células dañadas y, como consecuencia, el cáncer (40,41). Las células senescentes se caracterizan por el arresto de la proliferación, resistencia a la apoptosis y un fenotipo complejo secretor asociado a la senescencia (SASP por sus iniciales en inglés). La acumulación de células senescentes lleva a una variedad de patologías asociadas a la edad, al menos en el ratón, lo que ha llevado a la identificación de compuestos (senolíticos) que eliminan a estas células, y que pueden ser empleadas en terapias para suprimir SASP (40,41).

Nuestro entendimiento de los mecanismos celulares y fisiológicos que llevan al envejecimiento se ha ampliado significativamente en las últimas décadas debido a la emergencia de la biogerontología, el empleo de diversos organismos modelo y una poderosa herramienta experimental. Así, estudios recientes han generado una enorme cantidad de datos que implican cambios relacionados con la edad, tales como el descubrimiento de relojes epigenéticos que pueden usarse para cuantificar el envejecimiento; de igual manera se han definido como marcadores del envejecimiento a la inestabilidad genética, el desgaste de los telómeros, las alteraciones epigenéticas, la disfunción mitocondrial, la pérdida de la proteostasis, las alteraciones de la autofagia, la senescencia celular, el agotamiento de células troncales, la alteración de la comunicación intercelular, la inflamación crónica, y la disbiosis (42-45).

Consistente con estos resultados, la secuenciación del genoma de algunas especies de ballenas y del ratón (*Heterocephalus glaber*) demostró que presentan una sorprendente resistencia al cáncer y positiva selección de genes asociados con la autofagia, inflamación, traducción, homeostasis y respiración (46). En este sentido, se demostró un aumento en el número de copias de genes relacio-

nados con estas características en una especie de medusa que puede rejuvenecer, lo que no ocurre en medusas que no pueden rejuvenecer (45). Asimismo, el agotamiento de células troncales en la planaria se considera un marcador de envejecimiento (42).

Por otra parte, se observó que genes con transcritos largos son menos activos conforme transcurre la edad de los individuos (genes asociados a actividad neuronal y regulación transcripcional), y se postula que esto se debe a una menor capacidad para reparar genes largos que para reparar genes cortos. Resulta interesante el que los genes cortos se encuentran asociados a una esperanza de vida corta. Asimismo, estudios recientes indican que la activación de retro transposones (unidades genéticas que se mueven de un sitio genómico a otro) puede generar efectos deletéreos, y éstos se activan en células senescentes (47).

El descubrimiento de estos marcadores del envejecimiento sugiere que este proceso es irreversible, pero no se excluye la posibilidad de su modulación. Entre estas posibilidades de modulación, una de las intervenciones más ampliamente probadas es la restricción calórica, que resulta efectiva para retardar el envejecimiento y aumentar la esperanza de vida en diversas especies (48-51). En este sentido, genes que regulan la longevidad se descubrieron inicialmente en el gusano *Caenorhabditis elegans*. En un análisis de mutagénesis se descubrieron mutaciones en *age-1*, en *daf-2* y *daf-16*, las que causaron un aumento en la esperanza de vida de los individuos (52). Resulta interesante que *daf-2* (codifica para *insulin like receptor*) y *daf-16* (codifica para *FOXO-like transcripción factor*) actúan en la misma ruta de señalización de insulina/IGF-1 de mamíferos (53). El efecto de esta vía de señalización en la regulación de la longevidad se confirmó poste-

TEORÍAS SOBRE EL ENVEJECIMIENTO

ANTAGONISTA PLEIOTRÓPICA	DAÑO ACUMULADO	HYPERFUNDIÓN- PROGRAMÁTICA
Mutaciones	Soma desecharable	Vías de crecimiento y desarrollo
Alteración del sistema	Cambios en la arquitectura nuclear	Reprogramación de relojes
Débil selección natural	Pérdida de la homeostasis	

Figura 1. Esquema que resume las características generales de las teorías propuestas sobre el envejecimiento.

riormente en *Drosophila melanogaster* y más tarde en otros organismos, incluyendo el humano. En los 2000s resultó evidente que en mamíferos, el blanco de rapamicina, mTOR (*mammalian target of rapamycin*) de la vía insulina/IGF-1 puede controlar la velocidad de envejecimiento en una variedad de organismos (53,54). Estos resultados sugieren un programa de envejecimiento que es determinado por una adaptación ventajosa, a pesar de que las teorías de la evolución postulan que el envejecimiento no es adaptativo y como consecuencia no es programado (1,55,56).

Teorías sobre el envejecimiento programado

Las teorías que proponen al envejecimiento como un proceso programado, sugieren que existe un deterioro que limita la esperanza de vida con un beneficio evolutivo. A pesar de las obvias desventajas, estas teorías proponen que el envejecimiento beneficia a las especies por prevenir la sobrepoblación (al eliminar individuos de edad post reproductiva que compiten por recursos), y favorece la evolución por asegurar la sucesión de las generaciones, contribuyendo así al éxito de una especie como grupo (1,15,57-60). Este plan altruista (fenó-

meno por el que algunos genes o individuos de la misma especie benefician a otros a costa de sí mismos), está determinado genéticamente y es el resultado de genes específicos, por lo que puede ser susceptible de modulación. Sin embargo, aunque se ha descrito una variedad de mutaciones que extienden la vida de diferentes organismos, ninguna elimina el envejecimiento (18,51,60,61). Estos resultados indican que bajo ciertas condiciones es posible prolongar la esperanza de vida, lo que podría explicar las diferencias en la esperanza de vida de las distintas poblaciones (59). Estas teorías arguyen que el envejecimiento resulta de mecanismos predeterminados codificados en el genoma y no por el daño estocástico (62-64).

La teoría de la información propone que el envejecimiento se debe a la pérdida en el tiempo de redes transcripcionales y de información epigenética impulsada por un mecanismo conservador que evoluciona a regular respuestas al daño celular. Esta teoría postula que durante la reparación del DNA ocurren cambios en la cromatina que llevan a un adelanto en diversas formas de relojes (65,66) epigenéticos; propuesta que es acorde a la evidencia de que el estrés oxidativo y daño del DNA pueden acelerar este proceso. Estos cambios epigenéticos incluyen el acortamiento de los telómeros, el reloj metabólico, y cambios en la metilación del DNA (relojes de metilación) (65,66). Estos relojes epigenéticos presentan sitios de hiper o hipo metilación del DNA que pueden predecir la edad cronológica con gran precisión (61,67). Asimismo, se demostró que los cambios en los relojes pueden ser reversibles por reprogramación epigenética; la expresión ectópica de los factores de transcripción de Yamanaka (Oct4, Sox2, Klf4, y c-Myc) causó la reprogramación de células somáticas convirtiéndolas en células troncales pluripotentes (68,69).

Por su parte, Blagosklonny (64,70) propone que el envejecimiento no implica la pérdida de función sino una hiper o hipofunción impulsada por la expresión a la alta o baja de genes relacionados con la adaptación óptima en la vida tardía. Lo que ejemplifica con genes que promueven la calcificación durante etapas tempranas de la vida, pero su expresión continua resulta en la etapa adulta en la pérdida de la elasticidad arterial. Esta teoría postula que el envejecimiento es un proceso activo de autodestrucción.

De manera similar, la teoría del desarrollo (64,70) plantea que el envejecimiento resulta de una regulación subóptima de la expresión de genes específicos en el estado adulto y emerge como producto de procesos de desarrollo fuertemente seleccionados;

la evolución del envejecimiento es el resultado de procesos que son optimizados durante el desarrollo, como el crecimiento y la reproducción, y no lo son para las funciones de la vida en la edad avanzada.

Estas teorías, en conjunto, constituyen la teoría programática, la que proporciona una estructura general para entender el envejecimiento y las enfermedades en la edad avanzada (64). La teoría programática plantea que el proceso de envejecimiento y su fenotípico no son inducidos por un daño molecular sino por las características intrínsecas de un programa de desarrollo que es optimizado para la reproducción y crecimiento, pero resulta perjudicial en la edad avanzada (64,71). De acuerdo con esta teoría, el principal reloj es el del desarrollo, en el que los cambios epigenéticos son reguladores del tic tac del reloj y cuya velocidad se incrementa por la vía de insulina-IGF1/mTOR. Así, el reloj de metilación del DNA es ralentizado por condiciones en las que mTOR es inhibido. Resulta relevante el que sitios de metilación del DNA están fuertemente asociados a genes de procesos de desarrollo, entre ellos aquellos bajo la regulación del complejo represor de *polycomb* (PRC, complejos multi proteicos que contribuyen al silenciamiento de genes), que incluye múltiples genes Hox (factores de transcripción conservados que participan en la regulación de la morfogénesis y diferenciación celular durante el desarrollo embrionario). Asimismo, recientemente se demostró que este reloj de metilación, como los genes de PRC, es un regulador general en mamíferos, lo que indica una conservación evolutiva de estos mecanismos (72).

La teoría programática propone que el ratón se desarrolla y envejece 20-30 veces más rápido que el humano porque su programa de desarrollo corre 20-30 veces más rápido que el del humano. Esto sugiere que los cambios celulares se deben a la progresión de un programa de desarrollo que no se apaga, y lleva a la conclusión de que el envejecimiento *per se* es parte integral y consecuencia del desarrollo de la vida (73).

Conclusiones

El proceso de envejecimiento ha fascinado a filósofos y científicos de todos los tiempos. La complejidad de este proceso se refleja en el gran número de teorías propuestas con el fin de entender los mecanismos que lo disparan y determinan la velocidad de envejecimiento en las distintas especies. En la figura 1 se presenta un esquema que resume dichas teorías.

Sin que exista un consenso, se tiene evidencia de que el envejecimiento es un mecanismo natural que puede ser modulado. El estudio de diversos modelos

animales permitirá postular nuevas teorías, particularmente aquellas que se constituyan a partir de enfoques interdisciplinarios, que permitan no sólo entender los mecanismos que llevan al envejecimiento sino también a alcanzar un envejecimiento tan tardío y saludable como sea posible, que conceda la funcionalidad de los individuos de avanzada edad.



Agradecimientos

Se agradece el apoyo de DGAPA, PAPIIT-UNAM
Proyecto: IN204523

*Dedico este trabajo a la Dra. Yolanda Saldaña Balmori, como un humilde reconocimiento a su labor en la enseñanza de la Bioquímica y a su amistad.
Rocío Salceda Sacanelles.*

Referencias

1. Kirkwood, TBL. Understanding the odd science of aging. *Cell*. 2005;120: 437–447.
2. Edrey YH, Hanes M, Pinto M, Mele J, Buffenstein R. Successful aging and sustained good health in the naked mole rat: along-lived mammalian model for biogerontology and biomedical research. *ILAR J*. 2011; 52: 41-53.
3. Jones OR, Scheuerlein A, Salguero-Gómez R, Camarda CG, Schaible R, Casper BB, Dahlgren JP, Ehrlén J, García M, Menges ES, Quintana-Ascencio PF, Caswell H, Baudisch A, Vaupel JW. Diversity of ageing across the tree of life. *Nature*. 2014; 505 (7482): 169-173. Doi: 10.1038/nature12789.
4. Schaible R, Scheuerlein A, Danko MJ, Gampe J, Martínez DE, Vaupel JW. Constant mortality and fertility over age hydra. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112: 15701-15706. Doi: 10.1073/pnas.151002112.
5. Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol Aging*. 2002; 2: 23–26.
6. Nussey DH, Froy H, Lemaitre JF, Gaillard JM, Austad SN. Senescence in natural populations of animals: widespread evidence and its implications for biogerontology. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):214–225. Doi: 10.1016/j.arr.2012.07.004.
7. Michel J P, Graf C, Ecarnot F. Individual healthy aging indices, measurements and scores. *Aging Clin Exp Res* 2019; 31:1719–1725. Doi: 10.1007/s40520-019-01327-y.
8. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte, Santoro A, Grignolio A, et al. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front Med* 2018; 5: 61. Doi: 10.3389/fmed.2018.00061.
9. Weiss D. On the inevitability of aging: essentialist beliefs moderate the impact of negative age stereotypes on older adults' memory performance and physiological reactivity. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2018; 73: 925–933. Doi: 10.1093/geronb/gbw087.
10. Fulop T, Larbi A, Khalil A, Cohen AA, Witkowski JM. Are we ill because we age? *Front Physiol*. 2019; 10: 1508. Doi: 10.3389/fphys.2019.01508. eCollection 2019.
11. Neubauer AB, Schilling O K, Wahl HW. What do we need at the end of life? Competence, but not autonomy, predicts Intraindividual fluctuations in subjective well-being in very old age. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2017; 72: 425–435. doi: 10.1093/geronb/gbv052.
12. Shetty AK, Kodali M, Upadhva R, Madhu LN. Emerging Anti-Aging Strategies-Scientific Basis and Efficacy. *Aging Dis*. 2018; 9:1165-1184. Doi: 10.14336/AD.2018.1026. eCollection 2018.
13. Rattan SI. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radic Res*. 2006; 40: 1230-1238.
14. Vijg J, Campisi J. Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature*. 2008; 454: 1065–1071. Doi:10.1038/nature07216.

- 15.** Pinto da Costa J, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T. A synopsis on aging-Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev.* 2016; 29: 90-112. Doi: 10.1016/j.arr.2016.06.005.
- 16.** Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* 1957; 11: 398–411
- 17.** Kirkwood TB. A systematic look at an old problem. *Nature* 2008; 451: 644–647.
- 18.** Kirkwood TB. Systems biology of ageing and longevity. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci.* 2011; 366: 64–70.
- 19.** Harman D. The free radical theory of aging: effect of age on serum copper levels. *J Gerontol.* 1965; 20: 151–153.
- 20.** Afanas'ev I. New nucleophilic mechanisms of ros-dependent epigenetic modifications: comparison of aging and cancer. *Aging Dis.* 2013; 5:52-62. Doi: 10.14336/AD.2014.050052. eCollection 2014.
- 21.** Lombard DB, Chua F, Mostoslavsky R, Franco S, Gostissa M, Alt FW. DNA repair, genome stability, and aging. *Cell.* 2005; 120 (4), 497–512.
- 22.** Garinis GA, van der Horst GT, Vijg J, Hoeijmakers JH. DNA damage and ageing: new-age ideas for an age-old problem. *Nat Cell Biol.* 2008; 10:1241–1247.
- 23.** Oberdoerffer P, Sinclair DA. The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8: 692–702.
- 24.** Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nat Med.* 2006; 12: 1133–1138.
- 25.** Lee AT, Cerami A. Role of glycation in aging. *Ann N Y Acad Sci.* 1992; 21: 663–670.
- 26.** Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age related diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018; 1864: 3631-3643. Doi: 10.1016/j.bbadi.2018.08.036.
- 27.** Squier TC. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. *Exp Gerontol.* 2001; 36: 1539-1550.
- 28.** Keller JN, Gee J, Ding Q. The proteasome in brain aging. *Ageing Res Rev.* 2002; 1: 279-293.
- 29.** Trigo D, Nadais A, da Cruz E, Silva OAB. Unravelling protein aggregation as an ageing related process or a neuropathological response. *Ageing Res Rev.* 2019; 51: 67-77. Doi: 10.1016/j.arr.2019.02.001.
- 30.** Harrison DE, Strong R, Sharp Z D, Nelson J F, Astle C. M, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson J E, Frenkel K, Carter CS, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature.* 2009; 460: 392–395.
- 31.** Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life Span—from yeast to humans. *Science.* 2010; 328: 321–326.
- 32.** Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 2012; 149: 274–293.
- 33.** Rando TA, Chang H Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock. *Cell.* 2012; 148: 46–57.
- 34.** Goodell MA, Rando T A. Stem cells and healthy aging. *Science.* 2015; 350: 1199-1204. Doi: 10.1126/science.aab3388.
- 35.** Wagner W. The link between epigenetic clocks for aging and senescence. *Front Genet.* 2019; 3; 10:303. Doi: 10.3389/fgene.2019.00303. eCollection 2019.
- 36.** Warner HR. Is cell death and replacement a factor in aging? *Mech Ageing Dev.* 2007; 128: 13-6.
- 37.** Zhang G, L, J., Purkayastha, S., Tang, Y., Zhang, H., Yin, Y., Li, B., Liu, G. y Cai, D. (2013). Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-beta, NF-kappaB and GnRH. *Nature.* 2013; 497(7448): 211-6. Doi: 10.1038/nature12143. 497, 211–216.
- 38.** Russell S J, Kahn CR. Endocrine regulation of ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8: 681–691.

- 39.** Pelicci PG. Do tumor-suppressive mechanisms contribute to organism aging by inducing stem cells senescence? *J Clin Invest.* 2004; 113: 4-7.
- 40.** Regulski MJ. Cellular Senescence: What, Why, and How. *Wounds* 2017; 29: 168-174.
- 41.** Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury. *Physiol Rev.* 2019; 99: 1047-1078. Doi: 10.1152/physrev.00020.2018.
- 42.** López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153: 1194-1217.
- 43.** Vasto, Scapagnini G, Bulati M, Candore G, Castiglia L, Colonna-Romano G, Lio D, Nuzzo D, Pellicano M, Rizzo C, Ferrara N, Caruso C. Biomarkers of aging. *Front Biosci.* 2010; 2: 392-402.
- 44.** Longo VD, Antebi A, Bartke A, Barzilai N, Brown-Borg HM, Caruso C, Curiel TJ, de Cabo R, Franceschi C, Gems D, Ingram DK, Johnson TE, Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153: 1194-1217.
- 45.** López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell.* 2023; 19: 186(2) 243-278. Doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
- 46.** Kim EB, Fang X, fushan AA, HuangZ, Lobanov AV, Han L, Marino SM, Sun X, et al. Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat. *Nature* 2011; 479: 223-227.
- 47.** Yushkova E, Moskalev A. Transposable elements and their role in aging. *Ageing Res Rev.* 2023; 86:101881. Doi: 10.1016/j.arr.2023.101881.
- 48.** Barbieri M, Bonafè M, Franceschi C, Paolisso G. Insulin/IGF-I-signaling pathway: an evolutionarily conserved mechanism of longevity from yeast to humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285: E1064-E1071.
- 49.** Kennedy BK, Steffen KK, Kaeberlein M. Ruminations on dietary restriction and aging. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64: 1323-1328.
- 50.** Maharajan N, Vijayakumar K, Jang CH, Cho GW. Caloric restriction maintains stem cells through niche and regulates stem cell aging. *J Mol Med (Berl).* 2020; 98: 25-37. Doi: 10.1007/s00109-019-01846-1.
- 51.** Swindell WR. Dietary restriction in rats and mice: A meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lifespan. *Ageing Res Rev.* 2012; 11: 254-270. Doi:10.1016/j.arr.2011.12.006.
- 52.** Friedman DB, Johnson TE. A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. *Genetics.* 1988; 118: 75-86.
- 53.** Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature.* 2010; 464: 504-512.
- 54.** Gems D, Partridge L. Insulin/IGF signalling and ageing: seeing the bigger picture. *Curr Op Genet Dev.* 2001;11: 287-292.
- 55.** Austad SN. Is aging programmed? *Aging Cell.* 2004; 3: 249-251.
- 56.** Partridge L, Gems D. A lethal side-effect. *Nature.* 2002; 418: 921.
- 57.** Kirkwood TBL, Melov S. On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history. *Curr Biol.* 2011; 2: R701-R707.
- 58.** Libertini G. Non-programmed versus programmed aging paradigm. *Curr Aging Sci.* 2015; 8: 56-68.
- 59.** Aledo JC, Blanco JM. Aging is neither a failure nor an achievement of natural selection. *Curr Aging Sci.* 2015; 8: 4-10.
- 60.** Goldsmith TC. Evolution of Aging Theories: Why Modern Programmed Aging Concepts are Transforming Medical Research. *Biochemistry (Moscow).* 2016; 81:1406-1412.
- 61.** de Magalhães JP, Curado J, Church GM. Meta-analysis of age-related gene expression profiles identifies common signatures of aging. *Bioinformatics.* 2019; 25: 875-881.
- 62.** de Magalhaes J, Church G. Genomes optimize reproduction: aging as a consequence of the developmental program. *Physiology.* 2005; 20: 252-259. Doi: 10.1152/physiol.00010.2005.
- 63.** Blagosklonny MV. Aging and immortality: quasi-programmed senescence and its

- pharmacologic inhibition. *Cell Cycle.* 2006; 5:2087–2102. Doi: 10.4161/cc.5.18.3288.
- 64.** Gems D. The hyperfunction theory: an emerging paradigm for the biology of aging. *Ageing Res Rev.* 2022;74: 101557. doi: 10.1016/j.arr.2021.101557.
- 65.** Lu YR, Tian X, Sinclair DA. The information Theory of Aging. *Nat Aging.* 2023; 3(12): 1486-1499. Doi: 10.1038/s43587-023-00527-6.
- 66.** Karnaughov AV, Karnaughova EV, Sergievich LA, Karnaughova NA, Bogdanenko EV, Manokhina IA, Karnaughov VN. The information theory of aging: the major factors that determine lifespan. *Biophysics.* 2017; 62: 829–835. Doi: 10.1134/S0006350917050098.
- 67.** Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet.* 2018; 19: 371–384. Doi: 10.1038/s41576-018-0004-3.
- 68.** Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126 (4): 663-76. Doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
- 69.** Yang JH, Hayano M, Griffin PT, Amorim JA, Bonkowski MS, Apostolides JK, Salfati EL, Blanchette M, Munding EM, Bhakta M, Chew YC, Guo W, et al. Loss of information as a cause of mammalian aging. *Cell.* 2023; 186(2): 305-326.e27. Doi: 10.1016/j.cell.2022.12.027.
- 70.** Flatt T, Partridge L. Horizons in the evolution of aging. *BMC Biology.* 2018; 16: 93 <https://doi.org/10.1186/s12915-018-0562-z>.
- 71.** de Magalhães JP. Ageing as a software design flaw. *Genome Biol.*2023; 24:51. Doi: 10.1186/s13059-023-02888-y.
- 72.** Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, Melov S, Newman JC, Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature.* 2019; 571(7764):183-192. Doi: 10.1038/s41586-019-1365-2.
- 73.** Raj K, Horvath S. Current perspectives on the cellular and molecular features of epigenetic ageing. *Exp Biol Med.* 2020; 245:1532–1542.